

## 論文審査の要旨

報告番号	甲 第 2648 号	氏 名	縄田 修一
論文審査担当者	主査	加藤 裕久	
	副査	荒川 秀俊	
	副査	岩井 信市	
	副査	中村 明弘	
	副査	原 俊太郎	
(論文審査の要旨)			
<p>本研究は、経口投与困難なせん妄患者に対して保険薬局や限られた設備しかない病院でも作製可能なせん妄治療に有効な坐剤を作製することを目指した研究である。</p> <p>そこで、在宅医療におけるせん妄治療の実態を把握するとともに治療状況、経口投与困難時のせん妄に対する対応について、在宅医療を行っている医師を対象にアンケート調査を実施した。その結果、医師の過去 1 年間に診察した在宅患者のうち約 16% にせん妄が発症していた可能性があった。また、経口投与が困難になった場合、半数以上の医師がそれを理由にせん妄治療を中断した経験があった。このような状況で、「坐剤は家族や介護者でも使用可能な剤形」と 80% 以上の医師が回答し、ミアンセリン坐剤についても 60% 以上の医師が必要と回答した。以上から、在宅医療におけるニーズも考え、ミアンセリン坐剤の製剤学的検討を行った。その結果、薬物放出性や強度、融点などを考慮するとホスコ H15 基剤を用いたミアンセリン坐剤が有用と考えられた。しかし、ミアンセリン坐剤は直腸内液 pH7~8 程度だと基剤からの放出に時間を要する可能性が示唆された。</p> <p>一方、ミアンセリン塩酸塩錠の初回通過効果が約 30% であることから、直腸投与することで血中濃度が急激に上昇する可能性も危惧されたことからイヌ薬物動態試験を計画した。イヌ薬物動態試験の結果、直腸投与は経口投与に比較して <math>C_{\max}</math> は 15%、<math>AUC_{0-24}</math> は 70% であり吸収は緩徐であった。</p>			

ヒト臨床試験では、ミアンセリン坐剤 30 mg を健康成人男性 3 名に投与するパイロット試験を実施した。その結果、30 mg の経口投与に比較して、坐剤は  $t_{\max}$  が 4 倍延長し、 $C_{\max}$  は 33%、 $AUC_{0-24}$  は 79%であった。

そして、用法・用量について 1-コンパートメントモデルで投与設計を行った結果、有効性が期待できる血中濃度を維持するのにミアンセリン坐剤は 30 mg 1 日 2 回、60 mg 1 日 1 回の投与が必要ながことが示唆された。

本論文は、以上の研究業績から薬学博士としての十分な内容を有していると判定した。